



## 非水溶液における triphenylmethane 系色素と第3級アミンとの呈色反応に関する研究

著者	清水 弘明
号	78
発行年	1972
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15574">http://hdl.handle.net/10097/15574</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      し                      みず                      ひろ                      あき  
清                      水                      弘                      明

学 位 の 種 類                      薬                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      薬                      第                      7   8                      号

学位授与年月日                      昭 和 4   8   年 2   月 2   8   日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目                      非水溶液における triphenylmethane  
系色素と第3級アミンとの呈色反応に関する研究

( 主   査 )

論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 南 原 利 夫

教授 岡 野 定 輔

## 論文内容要旨

非水溶媒、たとえば酢酸エチル、に sulfonephthalein 系色素（以下 S.P. 色素と略す）の 1 つである bromophenol blue (I) は無色に溶解する。これに 3 級アミンを加えると溶液は黄色になり、さらにアミンを加え I とアミンのモル比が 1 : 1 以上になると黄色の吸収は減少して赤紫色を呈する。この可視部領域に生ずる吸収スペクトルは極大吸収を 402 と 558 nm に有し、348 と 456 nm に等吸収点を与える。したがって I とアミンとの間に平衡が成立しているといえる。一方 I の水溶液は紫色を呈し、スペクトル変化は非水溶媒中の変化に類似している。

I が非水溶媒に無色に溶解することは、スペクトル変化に及ぼす非水溶媒の影響は少ないのに対し、水溶液中では水素イオン濃度、イオン強度および溶媒和など反応に関与する因子が多く、反応は複雑となる。そこで非水溶媒中で呈色反応のスペクトル変化を測定すれば単純な反応を知ることができ、そこから簡単な定性、定量分析ができ、得られた測定値から物質の電気陰性度、溶媒効果、置換基効果などに関する物性値が得られ、さらに反応性の予測ができると考えて本研究に着手した。

I は水に溶解すると pH に応じて変色し、そのスペクトル変化と化学構造の関係について種々報告されているが、いずれも確認されたとはいえない。そこで I とアミンの反応を検討するのにあたって I とアミンの結合体を単離しその構造の確認を行なった。I の酢酸エチル溶液に triethylamine (以下 TEA と略す), diethylamine (DEA) など 7 種のアミンを I の当量以下の量を加えて析出した結晶をエタノールから再結晶し (1 : 1) 結晶体を得、さらに過剰のアミンを加えて析出した結晶を再結晶し (1 : 2) 結合体を得た。

(1 : 1) 結合体は IR スペクトルで  $1640\text{ cm}^{-1}$  付近にカルボニル基、 $1600\text{ cm}^{-1}$  付近にエチレン基による二重結合の吸収を示し、スルトン環が開裂してキノイド構造をしていることが確認された。

一方 (1 : 2) 結合体の IR スペクトルでカルボニル基の伸縮振動が  $1540\text{ cm}^{-1}$  にまで約  $100\text{ cm}^{-1}$  も大きくシフトしている。そして 4, 5-benzotropone のカルボニル基は共鳴によって  $1590\text{ cm}^{-1}$  までシフトするという Kloster-Jensen の報告、I のジメチル誘導体、モノメチル誘導体を合成し、UV スペクトル変化およびアミンとの反応の変化の検討から、(1 : 2) 結合体はフェノール性水酸基のプロトンとアミン間で結合した分子化合物であることを明らかにした。

吸収スペクトルの変化から、非水溶媒中で I ( $\text{H}_2\text{A}$ ) とアミン (B) との間に平衡が成立していることがわかるが、この平衡は式 (1), (2) で表わすことができる。



$$\frac{[\text{BH}^+ \cdot \text{HA}^-]}{[\text{H}_2\text{A}] \cdot [\text{B}]} = K_1 \quad (1)$$



$$\frac{[\text{BH}^+(\text{BH}^+ \cdot \text{A}^{2-})]}{[\text{BH}^+ \cdot \text{HA}^-] \cdot [\text{B}]} = K_2 \quad (2)$$

ここで  $\text{BH}^+ \cdot \text{HA}^-$ ,  $\text{BH}^+(\text{BH}^+ \cdot \text{A}^{2-})$  は (1:1) 結合体, (1:2) 結合体を表わす。

本反応において一定濃度の I の溶液に対して種々の濃度の 3 級アミンを加えて変化した黄色部の吸光度  $A_1$  と赤紫色部の吸光度  $A_2$  を測定し,  $A_2$  を縦軸に,  $A_1$  を横軸にとってプロットすると式 (3) から (1:1) 結合体と (1:2) 結合体の分子吸光係数  $\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$  が求められることを

$$A_2 = -(\epsilon_2 / \epsilon_1) A_1 + \text{CH}_2 \text{A} \cdot \epsilon_2 \quad (3)$$

見い出した。ただし  $\text{CH}_2 \text{A}$  は I の全濃度を表わす。そこで TEA, tripropylamine (以下 TPA と略す) など 7 種類のアミンについて  $\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$  を求め, さらに Davis らの方法に従って平衡定数  $K_2$  も計算した。

$\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$  および  $K_2$  を利用して上記 7 種のアミンを定量したところ, 微量なアミンが精度よく定量できることが判明した。

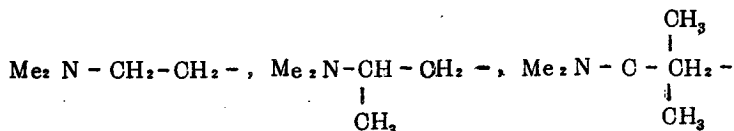
上記の方法に基づいて酢酸エチル以外の溶媒中での I と 3 級アミンとの反応に及ぼす溶媒効果について検討した。メタノール, エタノール, アセトンなど誘電率の大きな溶媒, 溶媒和し易い溶媒中での反応は, 水溶液中での反応に類似式 (1), (2) のみで平衡は表わせない。

ベンゼン, ジオキサン, テトラヒドロフラン中の反応を TEA, TPA など 7 種のアミンについて調べた。反応の平衡定数を Leffler の方法で解析し溶媒効果について考察した。その結果, ジオキサン, テトラヒドロフラン中では酸素の孤立電子対が塩基として I に対しある程度の作用をしアミンの塩基性と競合的に作用してベンゼン中とは異った溶媒効果を示すことがわかった。

つぎに I と 3 級アミンとの反応におけるアミンの置換基効果を探究する目的で, 3 級アミンとして 11 種のジメチルアミノアルキルおよびジメチルアミノアラルキルを用いて, I との反応をベンゼンと酢酸エチル中で検討した。常法により 11 種のアミンと I との平衡定数  $K_2$  を求め, さらにエンタルピー, エントロピーを計算した。

まず Taft の  $\sigma^*$  値と平衡定数の対数との相関図から置換基効果は極性効果のみでは説明でき

ないことが判明した。つぎにベンゼン，酢酸エチル中での反応の  $\Delta S - \Delta H$  diagram について検討した。いずれの溶媒についても直線関係が生じ，ジメチルアミノ基に隣接した  $\alpha$  位の炭素の置換基の数によりいくつかの群に分類できた。すなわち置換基としてメチル基が存在すると窒素の孤立電子と立体障害を起し，これが I とアミンの接近を妨げる効果となることを明らかにすることができた。



さらに水溶液中の酸—塩基反応においてエントロピーは解離を妨げる方向に働くが，本反応では逆に結合を妨げる作用をすること，本反応がエンタルピー—エントロピー支配であるので温度による影響が強く現われることが判明した。

非水溶媒中で過剰の I の存在下アミンを加えると式 (1) の反応が起こり，液は黄色を呈し，吸光度は Lambert-Beer の法則に従って増加する。この反応を利用して I のベンゼン溶液を滴定液としてアミンの光度滴定について検討した。

I と滴定されるアミンの平衡定数を  $K_1 = 10^6 - 10^9$ ， $K_2 = 0 - 10^4$  と仮定し，種々の組み合わせによる理論滴定曲線を計算した結果から  $K_1 = 10^7$  以上， $K_1/K_2 = 10^3$  以上となる平衡定数を有し，濃度が  $2-4 \times 10^{-7}$  mole 以上のアミンであれば I の滴定液による定量が可能であることが判明した。

以上の考察に基づいて 3 級アミンの定量を行なったところ理論通りの結果が得られた。さらに水溶液中の医薬品，たとえば chlorpromazine, promethazine, dibucaine などの定量を行ない，微量な医薬品も精度よく定量できることがわかった。

以上に述べた非水溶媒において行なわれた呈色反応は，S.P. 色素のうち酸性度の強い I を主としたアミンとの反応であった。I のスルホン酸基は水溶性色素として必要であるが非水溶媒中で用いる場合には必ずしも必要ではない。スルホン酸基を含まない triphenylmethane 系色素に benzaurine 系色素がある。Benzaurine 系色素とアミンとの反応は，フェノール性水酸基とアミンとの反応だけであるから，反応が単純で解析も簡単になると考えられる。そこで tetra-bromobenzaurine (II) を呈色試薬として I との反応性を比較した。

アミンとの反応において II は I と比較してエントロピーの減少が少ないため平衡定数が大きく，メタノール中では中心の炭素にメトキシル陰イオンが付加し退色する現象がみられるなどの点で異なっている。すなわち直接反応に関与しないと考えられた I のスルホン酸基は 3 個のフェニル基が平面構造をとろうとすることを妨害し，フェノール性水酸基と結合したアミンの挙動を制約し，さら

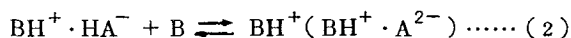
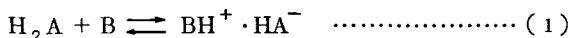
に陰イオンの中心炭素への接近を妨げるなどの影響を及ぼしていることが判明した。

以上のことから、ⅡはⅠと比較するとアミンとの結合が強いこと、Ⅰ塩基性酸であるので反応の解析が容易であるなど、フェノール性水酸基とアミンとの反応を検討する際、Ⅰより優れていることが判明した。

## 審 査 結 果 の 要 旨

水溶液中の反応と比較して、非水溶媒中の反応は溶媒の関与が少なく、反応の本質を容易に知ることができるので興味ある問題である。一方反応の状態を調べる測定法として比色法は微量濃度の測定ができ、測定精度がよい点と測定方法が簡単であるなどの理由から有力な手段である。以上の点から、本論文は非水溶媒中における呈色反応を考慮し溶媒効果、置換基効果および反応性の予測などについて検討し、triphenylmethane系色素のbromophenol blue(I)とtetrabromobenzaurine(II)とアミンの反応について論じている。

Iとアミンの反応に伴うスペクトル変化から、I( $H_2A$ )とアミン(B)は(1:1)結合体( $BH^+ \cdot HA^-$ ), (1:2)結合体( $BH^+(BH^+ \cdot A^{2-})$ )を生ずることが考えられた。



そこで(1:1)結合体、(1:2)結合体を単離し、IR, UVスペクトル、(I)の誘導体の反応性の検討から、(1:1)結合体はキノイド構造をとり(1:2)結合体はフェノール性水酸基とアミンとの間の結合による分子化合物であることを確認した。ついで酢酸エチル中における反応のスペクトル変化を測定し、その分子吸光係数、平衡定数などを求める方法を確立し、それを利用してアミンの定量ができることを確認した。さらにこの方法に基づいて溶媒効果、置換基効果を検討した。その結果、ベンゼン、酢酸エチル中では式(1), (2)に従う反応のみが起こるが、アルコール、アセトン中では別の反応も生じていることがわかり、アミン置換基の結合に及ぼす影響は極性効果と立体効果の2つの作用が加成的に作用していることがわかった。

過剰の(I)の存在下アミンを加えると吸光度はLambert-Beerの法則に従って増加する。これを利用して(I)によるアミンの光度滴定を試みた。そして理論的考察から滴定されるアミンの平衡定数、濃度の条件を求め、実際のアミンの定量に応用し、医薬品に含まれる微量アミンが精度よく定量できることを確認した。

さらにIとIIのアミンとの反応性の違いを検討し IIに比べIのスルホン酸基は立体的障害が大きく、フェノール性水酸基と結合したアミン、3箇のフェニル基の平面構造、中心炭素原子の陰イオンの攻撃に大きな影響を及ぼしていることが判明した。

以上のようにtriphenylmethane系色素とアミンとの反応の性質を明らかにし、非水溶媒中の反応は水溶液中の反応より解析し易いので、反応の本質を解明するのに有効な手段を提供したもので、学位論文として価値あるものと認める。